

UNIVERSITÉ DE NEUCHÂTEL
FACULTÉ DES SCIENCES

Effets stéréosélectifs dans les réactions de complexes métalliques

THÈSE

Présentée à la Faculté des Sciences de l'Université de Neuchâtel
pour obtenir le grade de docteur ès sciences

par

FRANZ A. HUMBEL

Licencié en chimie de l'Université de Berne

Imprimerie Birkhäuser S.A., Bâle

1971

UNIVERSITÉ DE NEUCHÂTEL
FACULTÉ DES SCIENCES

Effets stéréosélectifs dans les réactions de complexes métalliques

THÈSE

Présentée à la Faculté des Sciences de l'Université de Neuchâtel
pour obtenir le grade de docteur ès sciences

par

FRANZ A. HUMBEL

Licencié en chimie de l'Université de Berne

Imprimerie Birkhäuser S.A., Bâle

1971

UNIVERSITÉ DE NEUCHÂTEL
FACULTÉ DES SCIENCES

La Faculté des Sciences de l'Université de Neuchâtel, sur le rapport de Messieurs les professeurs K. BERNAUER, A. JACOT-GUILLARMOD et S. FALLAB (Bâle), autorise l'impression de la présente thèse, intitulée:

«Effets stéréosélectifs dans les réactions de complexes métalliques»

sans exprimer d'opinion sur les propositions qui y sont contenues.

Neuchâtel, le 5 février 1971

Le Doyen:
R. BADER

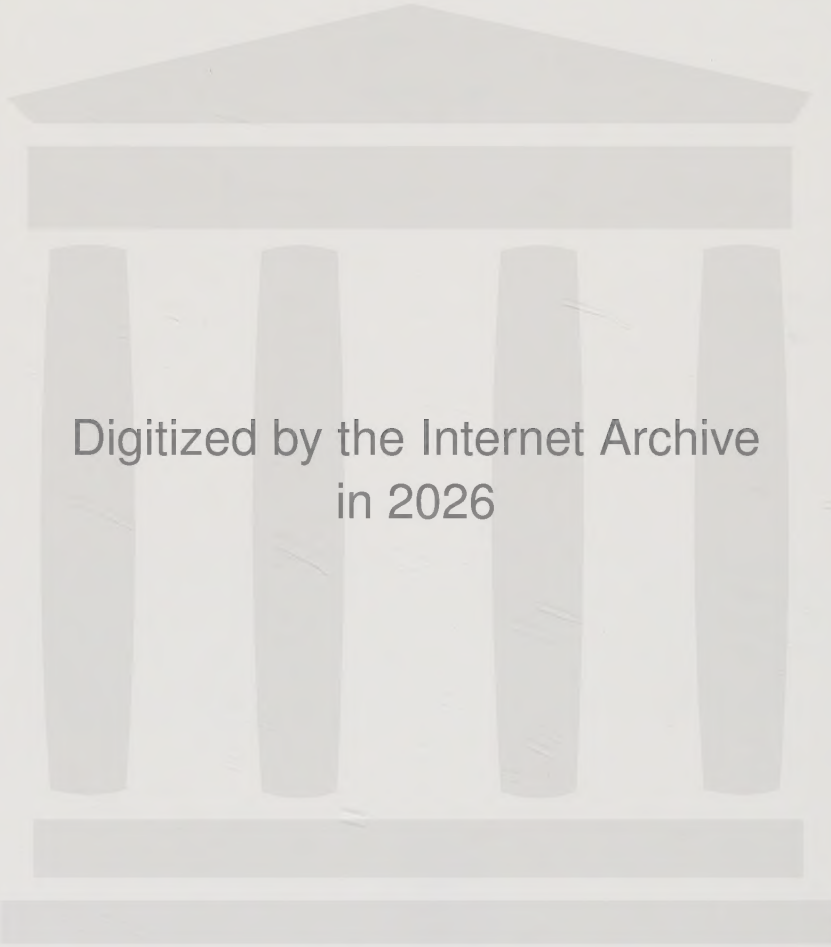
Le présent travail fut accompli à l'Institut de Chimie de l'Université de Neuchâtel, sous la conduite du Prof. K. BERNAUER. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre chaleureuse gratitude pour l'assistance infatigable qu'il nous a accordée, comme pour les idées et les conseils précieux qu'il nous a prodigués et qui furent d'un apport déterminant dans le succès de ce travail.

Un exemplaire complet de la présente thèse peut être consulté à la Bibliothèque de l'Institut de Chimie de l'Université de Neuchâtel.



A ma femme

A mes parents



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555015_0027

Stéréosélectivité de la réaction de l'anion D-N-(hydroxy-2-éthyl)-propylènediaminetriacétatoferrate(III) avec quelques dérivés d'acides aminés

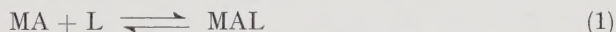
Summary. A chromatographic method for studying small effects of ligand stereoselectivity in the formation of labile metal complexes has been developed.

It is shown that unidentate ligands can react stereospecifically with labile optically active metal complexes. An anion-exchanger, charged with an optically active form of Fe^{III} -N-(2-hydroxy-ethyl)-propylènediamine triacetate is used as a support in chromatography of N-acylated amino acids, and differences in retentions have been measured by elution and by frontal analysis.

Dans les réactions de ligands optiquement actifs avec des ions métalliques, les formes diastéréomères des produits obtenus peuvent apparaître dans un rapport autre que statistique. Ce phénomène, connu sous le nom de stéréosélectivité des ligands, a fait l'objet d'études nombreuses, surtout ces derniers temps [1]. Cependant, la plupart des recherches accomplies concernent les complexes chélatés inertes de Co^{III} , Cr^{III} et Pt^{IV} . Les études sur des complexes labiles sont rares et manquent même complètement, à notre connaissance, en ce qui concerne les ligands unidentés.

Le problème que nous nous sommes posé présentait donc deux volets: 1. savoir si la formation de chélates est indispensable pour qu'apparaissent des effets stéréosélectifs; 2. déterminer s'il est possible d'étudier cette stéréosélectivité des ligands dans des complexes labiles.

Nous avons donc examiné des équilibres d'échange de ligands du type:



où M est un cation métallique formant des complexes labiles, p.ex. Cu^{2+} , Ni^{2+} , Fe^{3+} , Zn^{2+} ; A est un ligand pluridenté; L, un ligand généralement unidenté, au plus bidenté. Pour que des effets stéréosélectifs se manifestent dans des réactions d'équilibre du type (1), le complexe MA et le ligand L doivent tous deux être dissymétriques. Le complexe ternaire formé apparaît alors sous au moins quatre formes différentes, en l'occurrence les paires de diastéréomères:



Les différences de stabilité entre deux diastéréomères ne pourront cependant être mesurées que si une seule des deux paires est présente dans le système. Le complexe MA étant un complexe labile, cette condition ne sera remplie que si le ligand A est lui-

¹⁾ Les symboles L^* et D^* se rapportent à la configuration absolue du complexe MA et les symboles L et D à celle du ligand L.

même optiquement actif et qu'il réagisse avec l'ion métallique avec une grande stéréosélectivité.

Cette dernière a été vérifiée par la caractérisation des complexes de cobalt (III) avec de nombreux ligands pluridentés dérivés de l'éthylènediamine. Ainsi, l'acide D-propylènediaminetétraacétique ne forme que $L^*-[Co^{III}(D-PDTA)]^-$ [2]. De même, l'acide L-éthylènediaminedisuccinique ne forme qu'un isomère du complexe $[Co^{III}(L-EDDS)]^-$ [3].

Dans le présent travail, nous sommes partis de l'idée que des ligands de ce dernier type devaient aussi montrer une grande stéréosélectivité dans la formation de complexes métalliques labiles en solution. De la sorte, la condition citée plus haut déterminant une réaction stéréosélective du type (1) se trouverait remplie.

On pouvait s'attendre à ne trouver qu'une stéréosélectivité relativement faible des complexes métalliques optiquement actifs à l'endroit de ligands dissymétriques unidentés. Il importait donc de trouver une technique de travail qui permît encore de mesurer avec une précision suffisante de très petites différences de stabilité.

A cet effet, un procédé chromatographique nous est apparu comme le plus indiqué. Le complexe MA, fixé dans un échangeur d'ions, constitue la phase stationnaire, le ligand L se distribuant entre la phase mobile et la phase stationnaire en accord avec l'équilibre (1). Le complexe MA, que nous appellerons complexe de support, peut être soit cationique, soit anionique. Ce procédé s'apparente à la chromatographie traditionnelle par échange de ligand. En effet, les coordinences libres de l'ion métallique interviennent dans la rétention. Le procédé en diffère cependant par le fait que l'ion métallique n'est pas fixé en tant que tel sur l'échangeur d'ions, mais sous forme de complexe stable [4].

A notre connaissance, ce genre de chromatographie par échange de ligands n'avait pas encore été examiné de façon approfondie, aussi allons-nous en illustrer l'efficacité par deux exemples.

La figure 1 montre la séparation de trois bases pyridiniques sur un échangeur d'anions chargé en $[Ni(EDTA)]^{2-}$. L'eau est le seul éluant utilisé.

Le second exemple (fig. 2) montre le diagramme d'éluion de l'acide benzoïque et de quelques acides apparentés, avec de l'acide acétique 0,5 M dans l'éthanol.

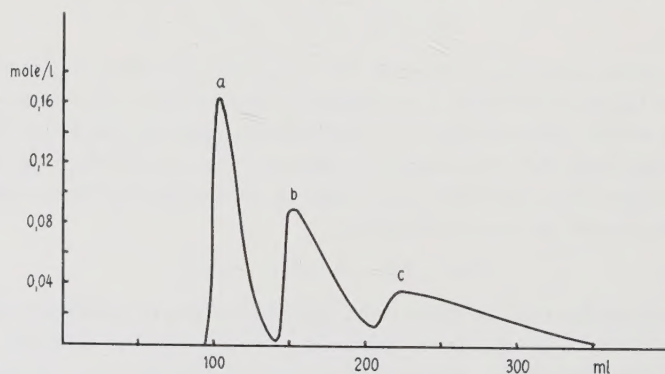


Fig. 1. Séparation d'un mélange d' α -picoline (a), pyridine (b) et γ -picoline (c) sur Dowex 1-X2, 50-100 mesh, chargé en $[Ni(EDTA)]^{2-}$.
Colonne de 44 cm; 100 ml de résine; éluion à l'eau

Dans ce cas, la phase stationnaire était constituée par le chélate du fer(III) avec l'anion N-(hydroxy-2-éthyl)-éthylènediaminetriacétate²⁾ fixé dans un échangeur d'anions.

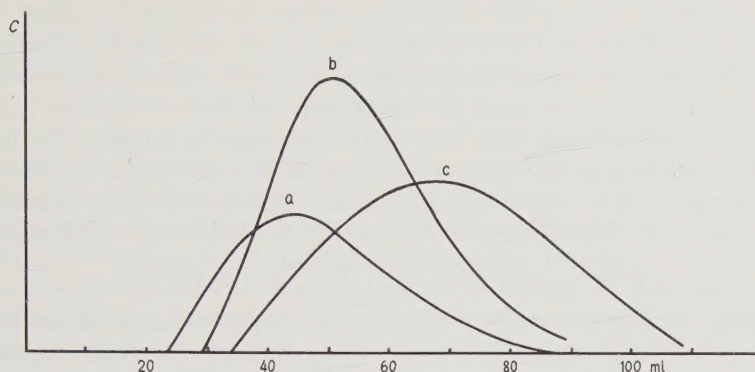


Fig. 2. Elution des acides resp. p-anisique (1 mg) (a), benzoïque (2 mg) (b), p-chlorobenzoïque (2 mg) (c) sur Dowex 1-X2, 200–400 mesh, chargé en $[Fe^{III}(OETA)]^-$. Colonne de 20 cm; 10 ml de résine; élution avec CH_3COOH 0,5 M dans l'éthanol; C = concentration des acides, en unités arbitraires

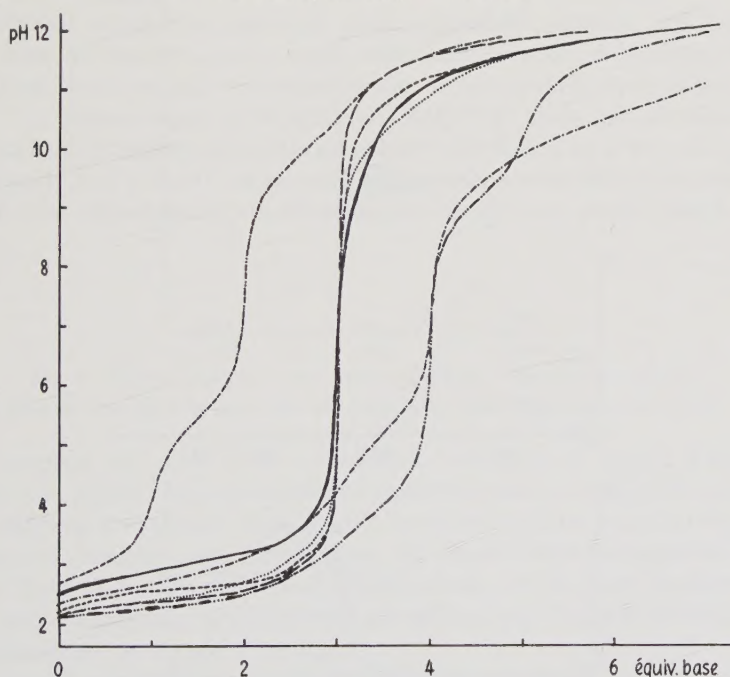


Fig. 3. Titrage de l'acide N-(hydroxy-2-éthyl)-éthylènediamine-triacétique en présence de quantités équivalentes de différents ions métalliques

----- H_3HETA ; — Fe^{2+} ; ----- Al^{3+} ; ----- Zn^{2+} ; Cu^{2+} ; — Ni^{2+} ; ----- Fe^{3+}

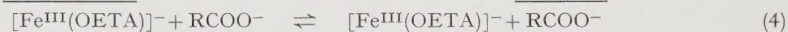
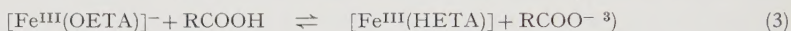
²⁾ Dans ce qui suit, nous désignons par $[Fe^{III}(HETA)]$ la forme neutre du complexe, par $[Fe^{III}(OETA)]$ la forme déprotonée. Cette dernière désignation sera utilisée indépendamment de l'équilibre de dimérisation constaté en solution aqueuse [5].

On remarque dans la figure 2 que le complexe $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{OETA})]^-$ satisfait en tant que complexe de support à la condition importante selon laquelle aucun changement de charge ne doit apparaître lors de la formation du complexe mixte. Cette condition est également remplie avec des acides carboxyliques comme ligands d'échange.

Les courbes de titrage de l'acide N-(hydroxy-2-éthyl)-éthylènediaminetriacétique en présence de différents ions métalliques (fig. 3) montrent que le complexe du fer (III) consomme un quatrième équivalent de NaOH entre pH 3 et pH 4 environ. Le groupe coordonné correspondant doit donc être capable de capter le proton libéré lors de la réaction du complexe avec un acide carboxylique (2). Il s'est néanmoins révélé que le complexe, fixé dans un échangeur d'ions, quittait lentement la résine au passage des solutions aqueuses d'acides faibles. Cette observation admet deux explications.



D'une part, le complexe peut capter le proton de l'acide sans pour autant fixer l'ion carboxylate, selon (3). D'autre part, les ions carboxylate présents dans le système peuvent déplacer le complexe de fer par échange d'ions dans la résine, selon (4).



Il devait être possible d'éviter ces deux réactions secondaires indésirables, par l'emploi de solvants de polarité plus faible. Nous avons constaté, en effet, que dans l'éthanol, même avec d'assez fortes concentrations ($\sim 1\text{M}$) en acide acétique dans l'éluant, seules des traces de $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{HETA})(\text{CH}_3\text{COO})]^-$ apparaissent.

Ce système a été alors utilisé pour étudier les effets stéréosélectifs dans la formation de complexes avec différents acides aminés N-acétylés. Dans ce but, nous nous sommes servis d'une colonne préparée de la manière décrite, mais chargée cette fois-ci avec

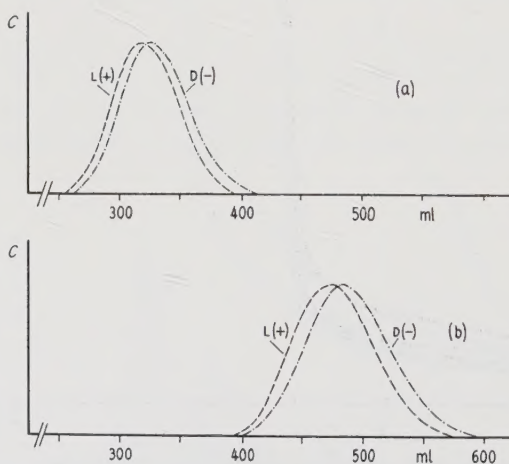


Fig. 4. Elution de 5 mg de D-(-)- et de L-(+)-benzoylalanine sur Dowex 1-X2, 200–400 mesh, chargé en $\text{L}^*-\text{[Fe}^{\text{III}}(\text{D-OPTA})]^{1)}$

Colonne de 14 cm; 25 ml de résine; $25^\circ \pm 0,2^\circ$; élution avec CH_3COOH 0,5 M (a) et CH_3COOH 0,33 M (b) dans l'éthanol; C = concentration de la benzoylalanine, en unités arbitraires

³⁾ Les formules soulignées désignent les particules fixées dans la résine échangeuse d'ions.

le complexe du fer (III) et de l'anion D-N-(hydroxy-2-éthyl)-propylènediaminetriacétate optiquement actif, $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{D-OPTA})]^-$.

La stéréosélectivité de la réaction de $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{D-OPTA})]^-$ avec un dérivé d'acide aminé peut être mesurée de deux manières. Les deux antipodes optiques de la substance étudiée peuvent faire l'objet de chromatographies séparées à l'aide d'un éluant approprié, la différence des volumes de rétention étant ainsi accessible. La fig. 4 montre les courbes d'élution de D- et de L-N-benzoylalanine⁴⁾.

Ce procédé exige cependant qu'on puisse obtenir les deux formes à l'état pur. L'autre méthode, l'analyse frontale, présente alors deux avantages considérables: d'une part, elle permet de partir du mélange racémique; d'autre part, les résultats obtenus sont beaucoup plus précis. Pour accomplir une telle analyse, on introduit dans la colonne une solution de substance racémique et on mesure l'activité optique de l'éluat en fonction du volume élué. On poursuit le passage de la solution racémique jusqu'à ce que l'éluat n'accuse plus de pouvoir rotatoire, c'est-à-dire, jusqu'au moment où la colonne entière se trouve en équilibre avec la solution racémique. La position de cet équilibre peut être aisément déduite de l'enrichissement optique total dans l'éluat. La fig. 5 donne un exemple d'une telle analyse frontale, accomplie avec la N-benzoyl-DL-alanine.

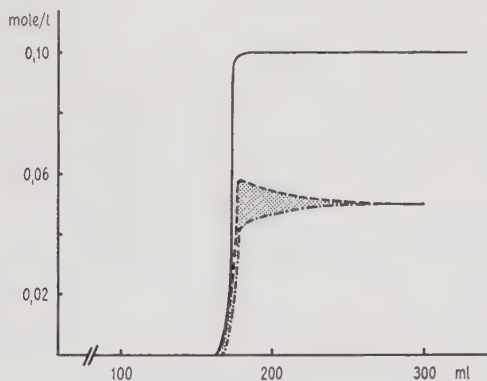


Fig. 5. Analyse frontale d'une solution 0,1 M de N-benzoyl-DL-alanine

Même colonne que dans la fig. 4; surface hachurée: enrichissement de la forme L-(+)

Dans quelques cas, nous avons contrôlé nos résultats au moyen d'une analyse frontale inverse. Après l'établissement de l'équilibre, nous avons lavé la colonne avec de l'acide acétique en solution alcoolique. L'antipode optique qui se trouve en excès dans la colonne s'enrichit ainsi dans le front qui sépare l'acide acétique de la solution racémique. Dans les limites de l'erreur expérimentale, les résultats des deux mesures se sont révélés concordants, ce qui prouve par ailleurs que l'activité optique de l'éluat est due uniquement au ligand d'échange.

Le tableau 1 rassemble les résultats d'analyses frontales sur quelques dérivés d'acides aminés. On voit que les différences de stabilité des complexes diastéréomères sont assez faibles – ce à quoi l'on pouvait s'attendre – et se situent à peu près entre 0,02

⁴⁾ Les deux substances ont été préparées à partir d'un produit racémique, d'après Fischer [6]. Les pouvoirs rotatoires spécifiques (mesurés dans KOH) valent pour N-benzoyl-D-alanine: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -34,4^\circ$ (Litt. [6]: $-37,3^\circ$), N-benzoyl-L-alanine: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +33,8^\circ$ (Litt. [6]: $+37,1^\circ$).

et 0,1 kcal/mole. Il est intéressant de noter aussi que, dans tous les cas étudiés, les complexes diastéréomères les plus stables sont formés par des ligands d'échange ayant la même configuration absolue.

Tableau 1. *Activation optique de dérivés d'acides aminés par analyse frontale*

Substance	Substance fixée après saturation de la colonne par une sol. 0,1 M (mmole)	Enrichissement total (mmole)	Forme enrichie dans l'éluat	Activation optique de la fraction éluee à rotation max. (en %)	Quotient $\frac{\text{forme D}}{\text{forme L}}$ dans la résine à l'équilibre
N-benzoyl-DL-alanine ^{a)}	16,4	0,495	L	14,9	1,063
N-benzoyl-DL-phénylalanine ^{b)}	18,4	0,26	L	6,3	1,025
N-benzoyl-DL-leucine ^{b)}	14,3	0,284	L	14,4	1,04
N-benzoyl-DL-méthionine ^{b)}	18,9	0,273	L	4,76	1,03
N-acétyl-DL-alanine ^{b)}	16,5	0,345	L	14,7	1,043
N-acétyl-DL-phénylalanine ^{b)}	16,0	0,336	L	11,3	1,043
N-acétyl-DL-leucine ^{a)}	12,6	0,48	L	25,8	1,08
N-acétyl-DL-méthionine ^{a)}	17,2	0,44	L	15,7	1,052

^{a)} Produit *Fluka puriss.*

^{b)} Produit préparé selon les indications de la littérature.

On peut se demander si les différences de stabilité entre ces diastéréomères sont dues à des forces de nature intramoléculaire ou au contraire à des interactions intermoléculaires. A ce sujet, nous avons regroupé dans le tableau 2 quelques résultats de

Tableau 2. *Activation optique de N-benzoyl-DL-alanine dans différents solvants sur Dowex 1-X 2, 200–400 mesh, chargé en L*-[Fe^{III}(D-OPTA)]*

Solvant	Substance retenue en mmole	Activation maximum %	Hauteur de la colonne cm	Forme D Forme L
CH ₃ OH	13,0	28	15,5	1,050
C ₂ H ₅ OH	16,4	14,7	14,0	1,063
(CH ₃) ₂ CHOH	11,5	0,3	10,0	1,001

mesures dans des solvants différents. Le choix des solvants possibles est évidemment étroitement limité par le système. Néanmoins, les valeurs obtenues trahissent une influence très sensible du solvant.

Le système se comporte de manière semblable dans l'éthanol et dans le méthanol, alors que dans l'isopropanol, la stéréosélectivité disparaît presque totalement. Pour une quantité donnée de résine, le volume occupé dans ce solvant est d'environ $\frac{1}{3}$ plus faible, bien qu'une quantité encore très appréciable de ligand d'échange soit fixée. La contraction de la résine contrariera sans aucun doute fortement la formation d'une couche de solvation normale autour du chélate ferrique. La disparition de la stéréosélectivité dans l'isopropanol pourrait ainsi s'expliquer dans l'optique d'une hypothèse selon laquelle cette stéréosélectivité serait un effet des différences de solvation des complexes diastéréomères.

Partie expérimentale. – 1. *Produits.* – 1.1. *D-N-(hydroxy-2-éthyl)-propylènediamine.* Dans une solution de 21,8 g (0,295 mole) de D-propylènediamine dans environ 300 ml d'eau et refroidie à 4–6°, on injecta sous forte agitation 4,8 g (0,109 mole) d'oxyde d'éthylène en l'espace d'environ 15 min en maintenant la température au-dessous de 6°. Après 15 min d'agitation supplémentaire, le mélange fut distillé sous 12 Torr dans un bain amené progressivement à 125°. Le distillat contenant 0,188 mole de D-propylènediamine en excès fut concentré et traité de même par 3,4 g (0,077 mole) d'oxyde d'éthylène. Après une nouvelle distillation sous les mêmes conditions, on répéta l'opération entière encore deux fois, en utilisant 2,1 g (0,048 mole) puis 1,9 g (0,043 mole) d'oxyde d'éthylène. A la dernière distillation, on récupéra encore 0,051 mole de D-propylènediamine. Les résidus réunis des quatre distillations furent fractionnés par distillation sous vide. Les premières fractions contenaient encore un peu de propylènediamine, alors que la fraction principale était constituée d'une substance homogène à la chromatographie en phase gazeuse⁵). On obtint ainsi 17,4 g (50% de la théorie) d'un liquide incolore, très visqueux, Eb. 133–134°/12 Torr, $\alpha_D = -32,8^\circ$ ($l = 1$), PM. (par titrage potentiométrique avec HCl) 118 ± 1 . Le résidu, contenant probablement des produits di- et plurisubstitués, ne fut pas examiné.

1.2. *Acide D-N-(hydroxy-2-éthyl)-propylènediaminetricarboxylique, D-H₃HPTA.* Dans une solution de 21,3 g (0,18 mole) de D-N-(hydroxy-2-éthyl)-propylènediamine dans 40 ml d'eau, additionnée de 51 g (0,54 mole) de chloroacétate de sodium en solution aqueuse quasi saturée puis portée à 80–90°, on introduisit 23 g (0,575 mole) d'hydroxyde de sodium en solution concentrée goutte à goutte, de manière à maintenir un pH de 10–11 pendant la réaction. Le mélange fut ensuite agité pendant une heure encore à 70–75°. N'ayant pu obtenir l'acide libre sous forme cristalline, nous avons éliminé le chlorure de sodium formé dans la réaction en passant la solution, amenée à pH 7 avec de l'acide chlorhydrique, dans une colonne d'échangeur de cations (Dowex 50 W-X8, forme H⁺) retenant l'acide D-H₃HPTA comme cation. Après lavage de la colonne à l'eau jusqu'à élimination du chlorure, l'acide fut élué comme sel d'ammonium par l'ammoniaque 2N. L'excès d'ammoniaque fut éliminé de l'éluat par évaporation et le sel d'ammonium fut converti en sel disodique par passage sur un échangeur de cations chargé en Na⁺. La solution du sel disodique fut purifiée au charbon actif et évaporée à sec.

Le sel, obtenu sous la forme d'une masse incolore et vitreuse, incristallisable, fut redissous dans l'eau pour les essais. La concentration de cette solution fut déterminée par titrage complexométrique avec Ni²⁺ et par titration acidimétrique; $[\alpha]_D^{20} = -19,9^\circ$ ($c = 0,21$ M).

1.3. *Acide DL-N-(hydroxy-2-éthyl)-propylènediaminetricarboxylique, DL-H₃HPTA.* Préparation analogue à celle du produit optiquement actif (voir 1.2) mais à partir de DL-N-(hydroxy-2-éthyl)-propylènediamine.

1.4. *Fe^{III}(D-OPTA)⁻ et Fe^{III}(DL-OPTA)⁻.* Dans une colonne de 30 ml d'échangeur de cations (Dowex 50) chargée en H⁺, on introduisit 0,021 mole de chlorure ferrique en solution aqueuse. Après lavage de la colonne à l'eau jusqu'à élimination du chlorure, l'ensemble de l'échangeur, chargé à moitié environ en Fe³⁺ et en H⁺ pour le reste, fut suspendu dans une solution de 0,021 mole du sel disodique de H₃HPTA dans 400 ml d'eau (pH = 7). La suspension fut amenée à 40–50°, et agitée pendant 1 h environ, le pH de la solution s'abaissant jusque vers 3 et sa couleur virant progressivement au jaune-brun. On introduisit alors NaOH 2N jusqu'à ce que le pH restât constant pendant au moins 1 h. Le pH final était de 8 env., la solution restant légèrement trouble et accusant une teinte rouge vineuse prononcée.

L'hydroxyde de fer colloïdal fut éliminé par dialyse et la solution claire et très étendue fut introduite dans une colonne d'échangeur d'anions (Dowex 1) chargée en Cl⁻. Au pied de la colonne, une couche d'échangeur chargé en Cl⁻ fut maintenue pour prévenir l'expulsion du complexe anionique lors des essais.

2. *Mesures.* Les mesures spectrophotométriques furent effectuées avec un spectrophotomètre Unicam SP 800, les mesures de pouvoir rotatoire avec un polarimètre Perkin-Elmer 141.

Nous adressons nos vifs remerciements à M. C.-A. Bernhard pour l'aide qu'il nous a apportée dans la préparation du manuscrit.

⁵) Le spectre de masse atteste cependant la présence des deux isomères hydroxy-6-méthyl-3- et hydroxy-6-méthyl-2-diaza-1,4-hexane, resp. H₂NCH₂CH(CH₃)NHCH₂CH₂OH et H₂NCH(CH₃)CH₂NHCH₂CH₂OH.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] *R. D. Gillard & H. M. Irving*, Chem. Rev. **65**, 603 (1965); *A. M. Sargeson*, «Chelating Agents and Metal Chelates», chap. 5, Ed. *F. P. Dwyer & D. P. Mellor*, Academic Press, New York 1964; *A. M. Sargeson*, «Transition Metal Chemistry», vol. 3, p. 303, Ed., *R. L. Carlin*, Marcel Dekker Inc., New York 1966.
 - [2] *Y. A. Im & D. H. Busch*, J. Amer. chem. Soc. **83**, 3357, 3362 (1961); *F. P. Dwyer & F. L. Garvan*, *ibid.* **81**, 2955 (1959); **83**, 2610 (1961).
 - [3] *J. A. Neal & N. J. Rose*, Inorg. Chemistry **7**, 2405 (1968).
 - [4] *F. Helfferich*, «Advances in Chromatography», vol. 1, p. 3, Ed. *J. C. Giddings & R. A. Keller*, Marcel Dekker Inc., New York 1965.
 - [5] *S. J. Lippard, H. Schugar & Ch. Walling*, Inorg. Chemistry **6**, 1825 (1967).
 - [6] *E. Fischer*, Ber. deutsch. chem. Ges. **32**, 2451 (1899).
-

